

# 药物溶出度 分析及案例讨论

陈雪帆  
2023.12.04

# 目 录

- 一. 溶出度发展历史
- 二. 溶出的角色
- 三. 溶出分析简介
- 四. 溶出装置与影响因素
- 五. 总结与展望

# 一、溶出度发展历史

## Dissolution

Noyes–Whitney equation (established in 1897):

- Measure a solid compound dissolving in media, provide bulk concentration profiles

$$dC/dt = k_D A (C_s - C_t)$$

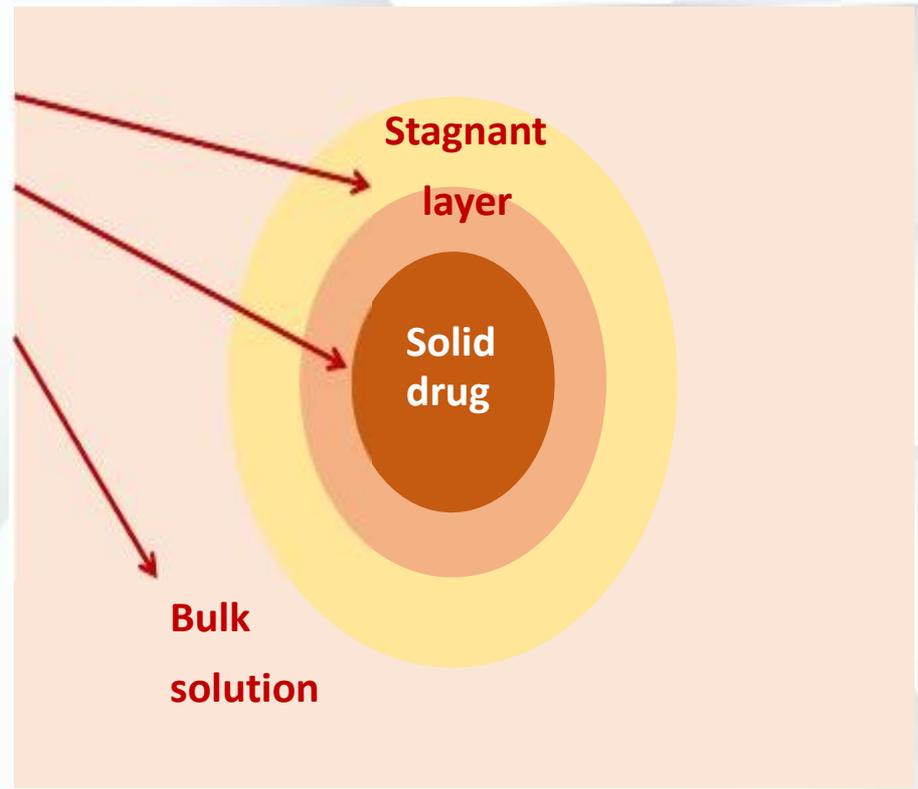
$dC/dt$ : 溶解速度

$k_D$ : 溶解速度常数

$A$ : 表面积

$C_s$ : 药物饱和溶解度

$C_t$ : 药物浓度。



# 一、溶出度发展历史

- USP溶出方法始于六十年代，并逐步演化进步，远没有完善。
- 药典方法和规定是建立质量控制溶出方法的基础和起点。
- 原创药制剂研发中使用的溶出方法在设备上和溶媒上与用于质量控制溶出方法多有不同。
- 原创药制剂研发中使用的溶出设备和溶媒近年来发展很快，目的是有效模拟给药后药剂经历的生理环境，预测体内药释和辅料型研发。

## 美国药典（USP）溶出度发展历史

### Dissolution: a brief history on USP calendar

---

- 1950: Disintegration become official in USP
  - 1967: Chose dissolution as a test and apparatus
- 
- 1970: Initial 12 monograph standards become official
  - 1975: First Calibrator Tablets pressed
  - 1977: USP guidelines for setting dissolution standards
  - 1978: USP apparatus 2 and two Calibrator Tablets adopted
- 
- 1982: Policy proposed for modified-release dosage forms
  - 1985: <724> covered extended-release and enteric-coated drugs
  - 1990: Harmonization, apparatus 3, 4, 5, 6 and 7 adopted
- 
- 1997: Pooled analytical samples allowed
  - 1999: Enzyme allowed for gelatin capsules
  - 2010: Mechanical calibration accepted
  - 2015: <711> revision for enzyme use in gelatin capsules
-

## 二、溶出的角色

新药制剂研发的现状和面临的问题

溶出试验的角色：

- 辅助配方研发的**预测性**溶出试验
- 用于**质量控制**的溶出试验
- **法规相关**的溶出试验

当今新药审批对溶出的要求和趋势

- 生理相关的质量控制溶出方法
- 临床相关的质量控制溶出规格

## 二、溶出的角色

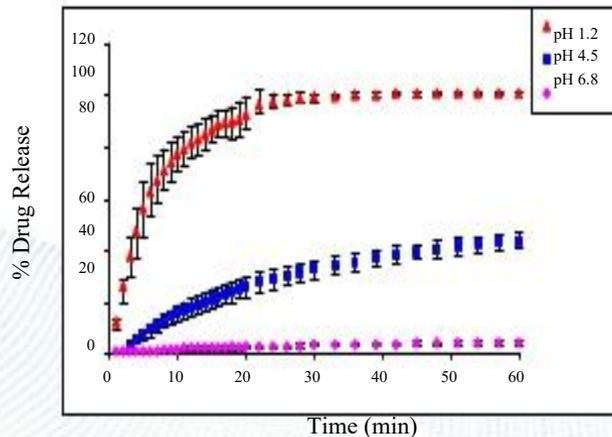
- FDA Guidance for Industry

*“The goal of dissolution testing is to ensure batch-to-batch consistency and to signal potential problems with in-vivo bioavailability. Compliance throughout product shelf life is required.”*

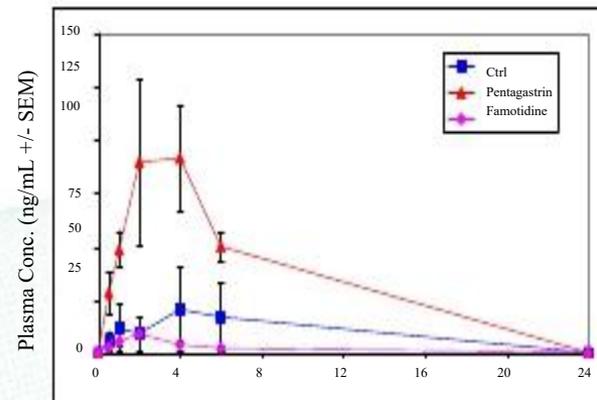
溶出的意义：

1. 保证批间一致性。
2. 表明体内生物利用度存在的潜在问题。
3. 药品保质期内检测手段。

Ketoconazole In Vitro Drug Release



Ketoconazole In Vivo Drug Release



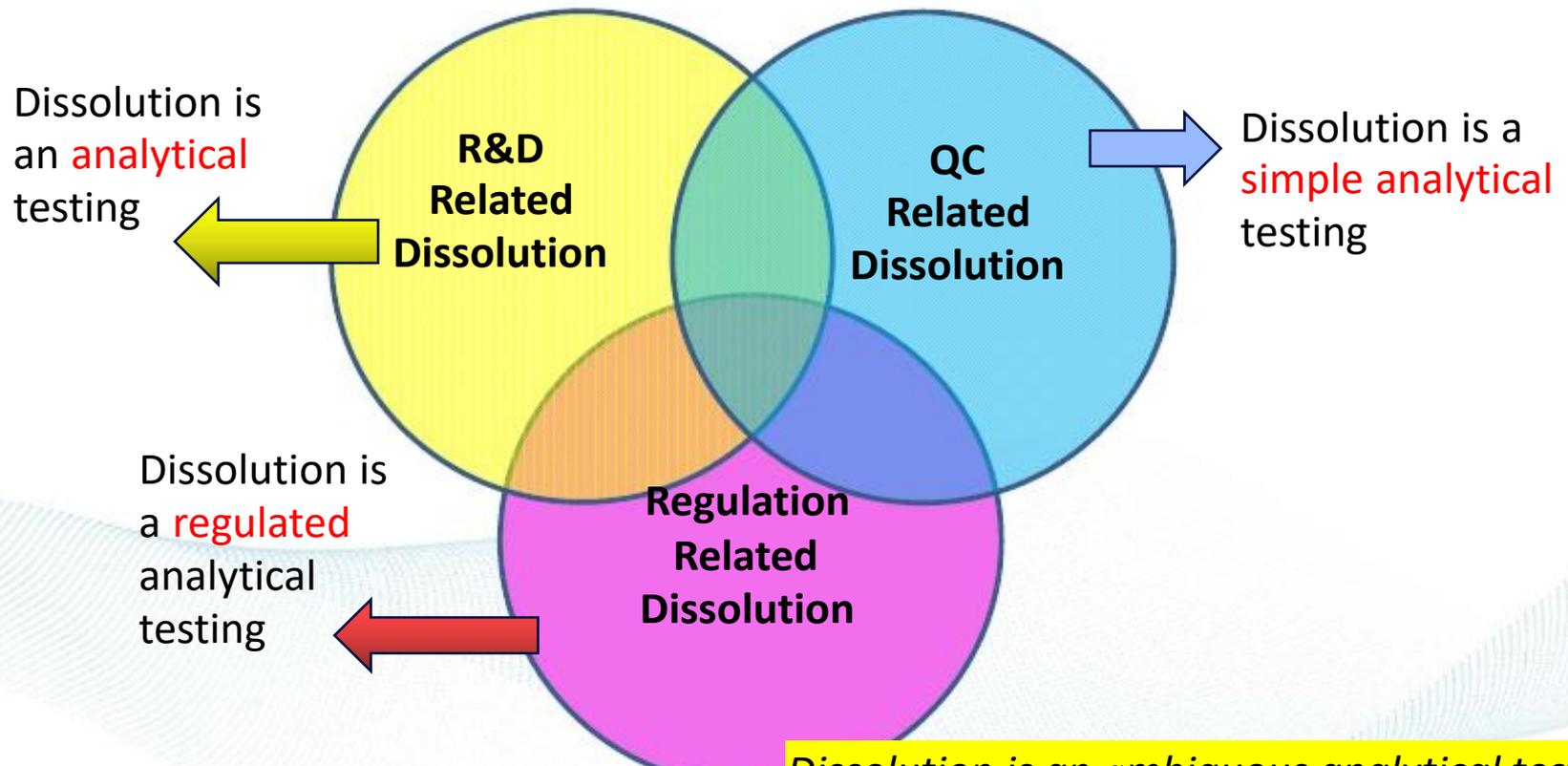
2张图分为某药物的溶出情况和体内血药浓度的情况，可以看出，此药物体内外溶出具有一定的相关性。

Time (hour)

## 二、溶出的角色

重要性：

- 1、研发阶段作为一个判断工具
- 2、QC作为一个单一的分析手段
- 3、法规资料上作为一个明确的检测方式



# BCS系统（生物药剂学分类系统）

- ✓ 定义：这是按照药物的**水溶性和肠道渗透性**将药品分类的一个科学的框架系统。
- ✓ 药物的溶解性是通过将最高剂量单位的药物，溶解于250ml pH值介于1.0和6.8之间的溶出介质中测定而得。当药物的剂量除以介质中的药物浓度**小于或等于250ml**时，即为**高溶解性药物**。
- ✓ 一般情况下，在**胃肠道内稳定且吸收程度高于85%**或有证据表明其良好渗透性的药物，可认为是高渗透性药物。

1类：高溶解性-高渗透性药物

以0.1mol/L HCl为介质，在适当的溶出度试验条件下，15分钟的溶出度大于85%。

2类：低溶解性-高渗透性药物

溶出是药物吸收的限速步骤，有可能建立较好的体内外相关性。对于此类制剂，建议在多种介质中测定溶出曲线。

3类：高溶解性-低渗透性药物

某些情况下参照1类。

4类：低溶解性-低渗透性药物

制备口服制剂比较困难。

# 三、溶出方法——参考标准与指导原则

◆ 中国药典2020年版四部附录0931溶出度与释放度测定法

◆ 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则

◆ 药物溶出度仪机械验证指导原则

◆ 美国药典<711> DISSOLUTION

< 724> DRUG RELEASE

<1092> THE DISSOLUTION PROCEDURE:DEVELOPMENT  
AND VALIDATION

<1094> CAPSULES—DISSOLUTION TESTING AND  
RELATED QUALITY ATTRIBUTES

# 中国药典2020年版四部附录0931溶出度与释放度测定法

- ◆概念：溶出度系指活性药物从片剂、胶囊剂或颗粒剂等普通制剂在规定条件下溶出的速率和程度，在缓释制剂、控释制剂、肠溶制剂及透皮贴剂等制剂中也称释放度。
- ◆适用范围：水中难溶药物的制剂；水中易溶，但处方与工艺造成阻溶的制剂；治疗剂量与中毒剂量接近的制剂；缓控释、肠溶、透皮制剂；某些易溶性药物。

# 中国药典2020年版四部附录0931溶出度与释放度测定法

- ◆片剂的分类：口服片、含片、咀嚼片、分散片、泡腾片、缓释片、控释片、肠溶片、口腔崩解片等。下面简单介绍几个常见的较特殊的类型。
- ◆分散片 在水中能迅速崩解并均匀分散的片剂。可加水分散后口服，也可将分散片含于口中吸收或吞服。
- ◆缓释片 指在规定的释放介质中缓慢而非恒速释放药物的片剂。
- ◆与普通制剂相比，给药频率比普通制剂有所减少，且能增加患者的顺应性。
- ◆控释片 指在规定释放介质中缓慢而恒速释放药物的片剂。
- ◆与普通制剂相比，给药频率比普通制剂有所减少，血药浓度比缓释片更加平稳，且能增加患者的顺应性。

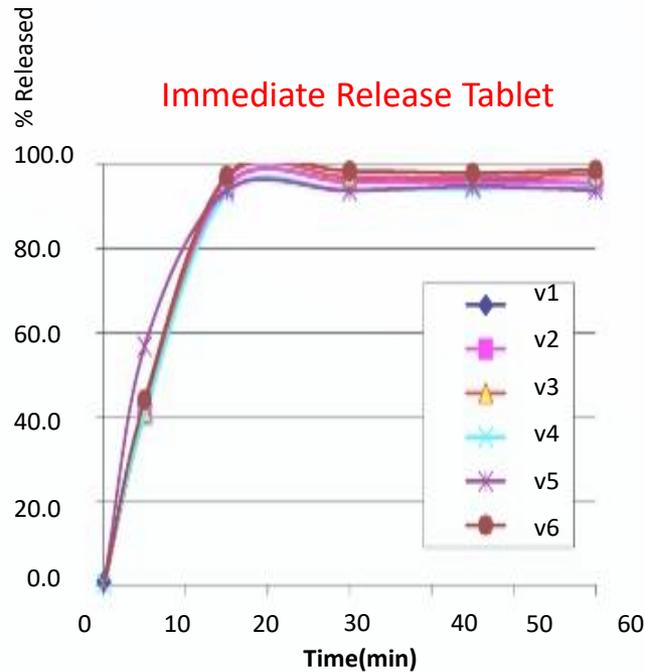
# 中国药典2020年版四部附录0931溶出度与释放度测定法

## ◆缓释片和控释片的特点

- ◆1、药物治疗作用持久，毒副作用小，用药的次数显著减少。
- ◆2、药物可缓慢地释放进入体内，血药浓度的峰谷波动小，可避免超过治疗血药浓度范围的毒副作用，又能保持在有效浓度治疗范围之内以维持疗效。
- ◆3、肠溶片 指用肠溶性包衣材料进行包衣的片剂，为防止药物在胃内分解失效，对胃的刺激或控制药物在肠道内定位释放。可对片剂包肠溶衣。

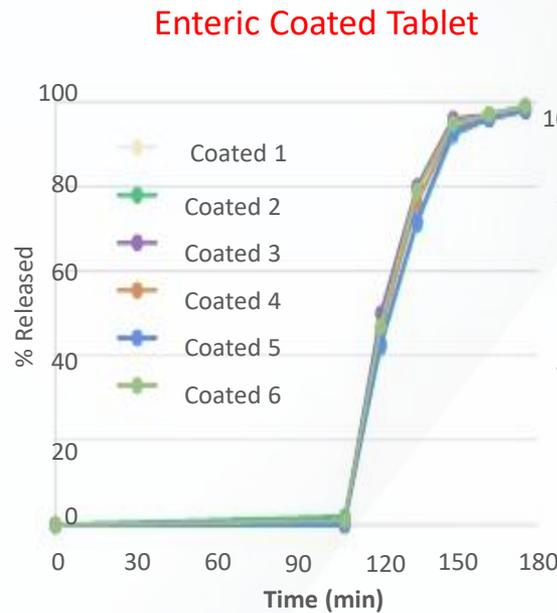
# 三、溶出的方法

## 药典方法和质量控制溶出试验方法



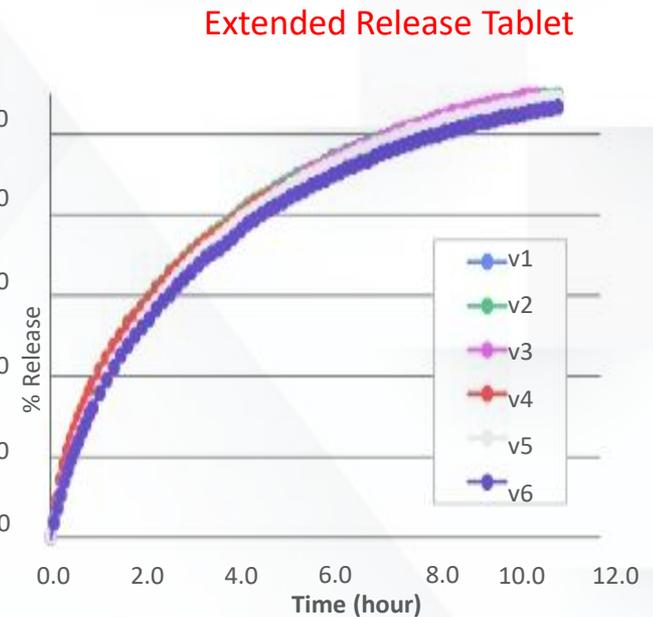
**IR**

快速溶出（在pH1.2,4.0和6.8中  
15min溶出>80%）



**CR**

肠溶片是药片基片外加一层肠溶包衣，  
包衣在肠道分解降低药品对胃的刺激。



**ER**

缓释片

## • 溶出介质的选择

- ✓ 建议至少在三种溶出介质（0.1mol/L盐酸或pH1.2盐酸、pH4.5缓冲液、pH6.8缓冲液）中进行研究。
- ✓ 标准介质与以上介质不同，需增加在标准介质中的溶出曲线研究。  
介质的种类一般为：水、盐酸溶液、磷酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液。
- ✓ 介质的pH值原则上根据体内吸收部位的pH值环境进行选择。

## 中国药典2020年版四部附录0931溶出度与释放度测定法

a. 转速的选择：一般认为篮法100转/分≈浆法50转/分。一般设置：  
篮法50 ~ 100转/分，浆法50 ~ 75转/分。

b. 介质体积：应符合漏槽条件，漏槽条件是指药物在溶出或释放介质中的浓度远小于其饱和浓度，一般溶出（释放）的介质体积为药物饱和溶液所需介质体积的3 ~ 10倍。常用500、900或1000mL。

溶出介质：	pH值	溶出介质
	1.0 ~2.2	盐酸溶液
	3.8 ~4.0	醋酸盐缓冲液
	4.5 ~5.8	醋酸盐或磷酸盐缓冲液
	6.8 ~8.0	磷酸盐缓冲液

## 漏槽条件

- 漏槽条件——药物所处释放介质的浓度远小于其饱和浓度，生理学解释为药物在体内被迅速吸收，制剂的体外包括释放度等测定需要模仿体内生理条件的，满足药物溶解-吸收的过程，漏槽条件起到了修正作用，一般释放介质的体积为药物饱和溶液所需介质体积的3~5倍。
- 比如某药物最大溶解量每100ml溶解1.5g，那么漏槽条件就是溶液体积的3-5倍，即300-500ml，这样设定漏槽是为了避免难溶性药物出现饱和情况而限制药物的溶出。

## 溶出试验影响因素

- 不建议在溶出介质中使用有机溶剂。
- 对于不溶于水或难溶于水的药物，可考虑在溶出介质中加入十二烷基硫酸钠（SDS）或其他适当的表面活性剂，但需充分论证加入的必要性和加入量的合理性。
- SDS的影响因素？
- 尽量不采用水作为溶出介质。
- 介质应新鲜配制和经脱气处理。

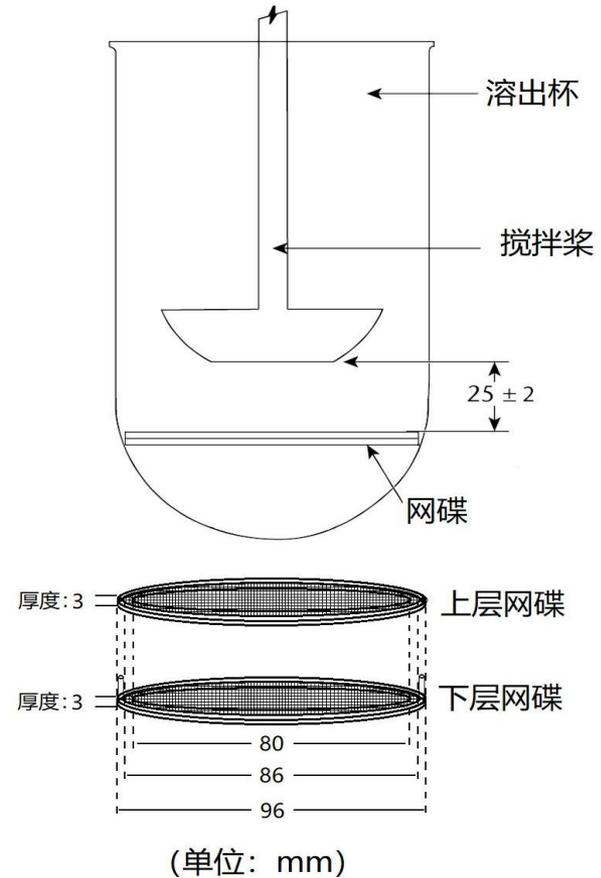
## 溶出试验影响因素

- 自动取样装置（管路、滤头等）、手动过滤时滤器对溶出的影响。初滤液对溶出结果的影响。
- 转篮、桨叶对于样品放入、溶出时的影响。

# 溶出度测定方法第四法-浆碟法

**适用：**浆碟法由浆法改进而来，一般用于**透皮贴剂**的溶出度检查使用。

通常将透皮贴剂放置在一个玻璃碟和一个不锈钢（可选聚四氟乙烯涂层）网碟之间，或者两片不锈钢网碟之间，也可以直接粘贴在一片不锈钢网碟上。贴片平整地固定在碟子上，释药面与浆下沿平行。



## 溶出度测定方法第五法-转筒法

**适用：**转筒法一般用于透皮贴剂的溶出度检测使用。

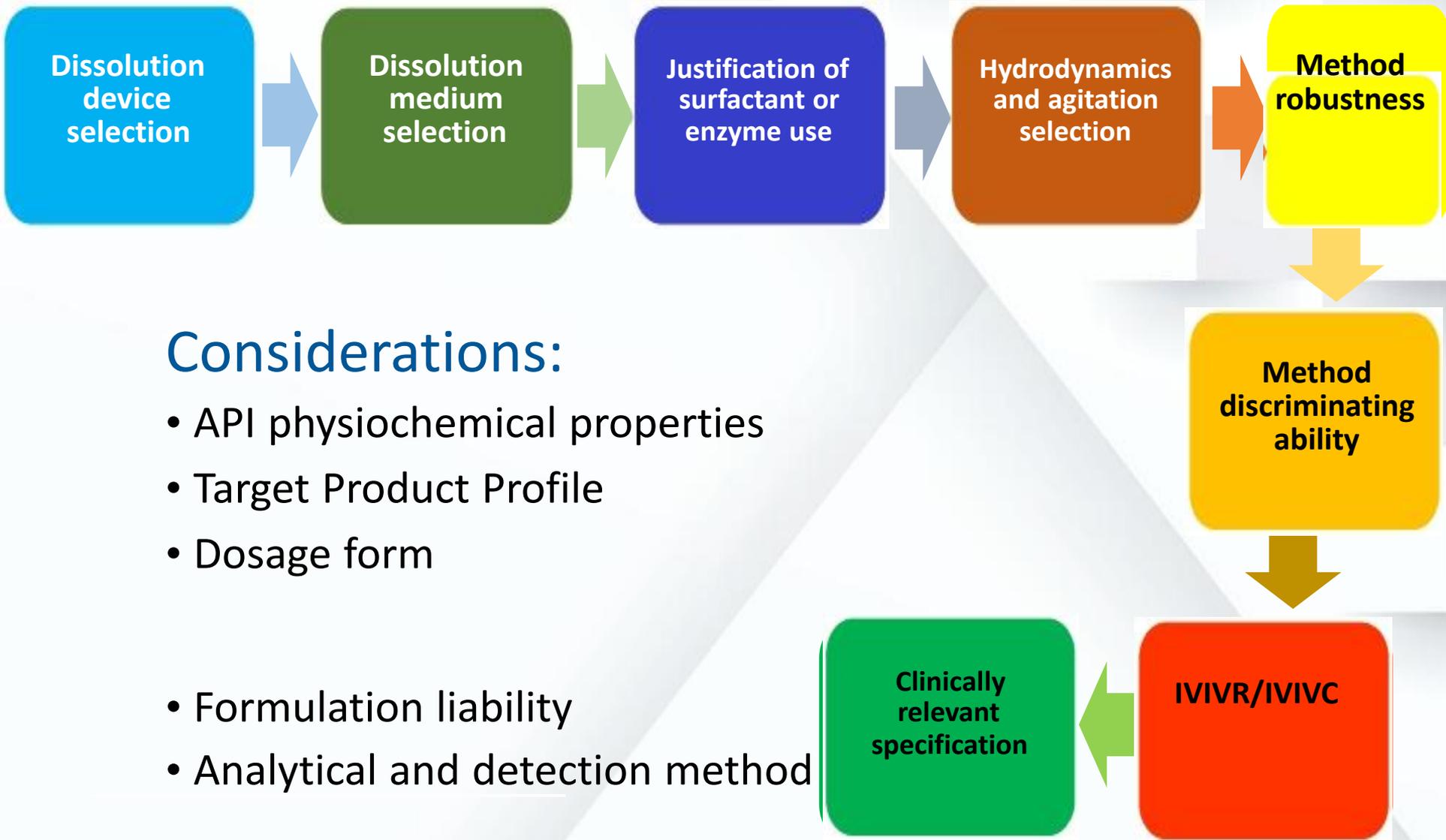
**转筒法与传统的浆法和篮法：**使用相同规格的溶出杯，他们的差异在于搅拌元件。

测试时，将贴剂固定于转筒外壁，贴剂的释放面朝向溶剂介质。



- 溶出度质量标准的建立
- 许多药典规定的溶出度质量标准似乎并没有什么体内或临床的意义，似乎仅为了使自己的产品质量符合要求而制定的。IVIVC建立后，体外溶出释放度质量标准不仅可以用于批间质量的控制，还使之具有体内相关性的意义。

# 质量控制的溶出方法的建立



# Dissolution Method Discriminating Ability

- Discriminative dissolution method:

- Sensitive to variables that affect the dissolution rate.
- Be able to discriminate between two (or more) different formulations (e.g. which are not bioequivalent).
- Not overdiscriminatory between formulations with proven bioequivalency (BE demonstrated in clinical studies)

## 有区分力度的溶出曲线

- 对影响溶出速率的变量敏感。
- 能够区分两种（或更多种）不同的处方（例如这不是生物等效的）。
- 具有生物等效性的处方之间不要过分区分（在临床研究中已证明了生物等效性的处方）

# Dissolution Method Discriminating Ability

- Discriminative dissolution method is also intensively used in QbD
  - For manufacturing process optimization
  - Define a design space to deliver product CQAs, e.g. ensure in vitro dissolution performance within established limits
  - Develop a control strategy to ensure routine manufacture remains within designed space

## 判别性溶出方法也在QbD中得到广泛应用

- 用于制造工艺优化
- 定义设计空间以提供产品CQA，例如体外溶出性能在既定限度内
- 制定控制策略，用以确保常规生产仍在药物的设计空间内

# 小结

- 当前新药研发中低溶解与低渗透的药物候选化合物越来越占主导。早期研发竞争激烈，并且体内研究和PK数据有限，使得剂型配方的研发面临诸多挑战。
- 为满足TPP（目标产品特性）/QTPP（目标产品质量特性）的要求，需要科学地使用体外溶出和计算机模型进行风险评估. 指导或辅助剂型配方设计。
- 溶出试验在药物研发中扮演重要角色，包括辅助配方研发的预测性溶出试验和用于质量控制的溶出试验。但两种溶出存在目的和方法上的差异。
- 当今新药审批对溶出有新的期待和要求, 包括质量控制溶出方法要生理相关，质量控制的溶出规格要和临床相关。在桥接生理和临床相关的溶出和质量控制的溶出方面还任重道远。

## 参考信息

- **FDA**：“固体制剂溶出曲线数据库”选取其中最能反映内在质量的曲线作为溶出/释放的标准（pH值、区分力与敏感性），供仿制研究参照。
- **日本**：溶出曲线的对比研究—生产规模的样品，至少四种pH值溶出介质（1.2、4.0、6.8和水），尽可能严格的试验参数，（均应一致、f2因子大于50）。《日本橙皮书》
- **印度**：不同时期原研制剂至少十批，测定、绘制在各种pH值溶出介质中的溶出曲线。指导仿制制剂的处方工艺的优化，并保证在大生产规模条件下，其各条溶出曲线与原研制剂均一致。

# 溶出度

- **范围：**口服固体制剂
- **对比原则：**同剂型、同规格普通口服固体制剂，比较仿制制剂与参比制剂体外多条溶出曲线相似性
- **溶出仪：**推荐桨法、篮法，桨法选择50~75转/分钟，篮法选择50~100转/分钟
- **溶出介质：**根据药物的性质，充分考虑药物在体内的环境，选择多种溶出介质进行，必要时可考虑加入适量**表面活性剂、酶**等添加物。

# 溶出度

- **溶出介质：**根据药物的性质，充分考虑药物在体内的环境，选择多种溶出介质进行，必要时可考虑加入适量表面活性剂、酶等添加物。
- **介质的选择：**考察药物在不同pH值溶出介质中的溶解度，绘制药物的pH-溶解度曲线
- **确定药物主成分稳定性满足测定方法要求的前提下，**推荐选择不少于3种pH值的溶出介质，如选择pH值1.2、4.5和6.8的溶出介质。
- **对于溶解度受pH值影响大的药物，**可能需在更多种pH值的溶出介质中进行考察。
- **当采用pH7.5以上溶出介质进行试验时，**应提供充分的依据。水可作为溶出介质，但使用时应考察其pH值和表面张力等因素对药物及辅料的影响。
- **介质体积：**推荐选择500ml、900ml或1000ml。

## 五、总结与展望

- 溶出方程——Noyes-Whitney方程
- 分类系统——BCS
- 溶出条件——漏槽条件
- 装置——溶出度装置
- 介质——四种溶出介质
- 曲线——溶出量vs时间